

VON WILLEBRAND HASTALIĞI

Türkiz Gürsel

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

Von Willebrand hastalığı (vWh), von Willebrand faktörünün (vWf) eksikliği veya fonksiyon bozukluklarına bağlı, otozomal geçişli bir kalıtsal kanama diyatezidir (1,2). vWf, plateletlerin endotel altı dokuya adezyonunu ve trombus oluşturmalarını sağlayan, ayrıca faktör VIII için taşıyıcı görevi yapan bir proteindir. vWh da yara yerinde trombus oluşmadığından, deride ve mukozal yüzeylerde minor travmalarla kanamalar olur. vWh'nın, vWf molekülündeki bozukluğun tipine göre değişen klinik ve laboratuvar özelliklerine sahip olan ve genetik geçişi birbirinden farklılık gösteren çok sayıda tipi vardır, bu farklı tiplerinin ayırt edilmesi genetik danışma ve farklı tedavi gereksinimleri yönlerinden önemlidir (3).

Sıklık

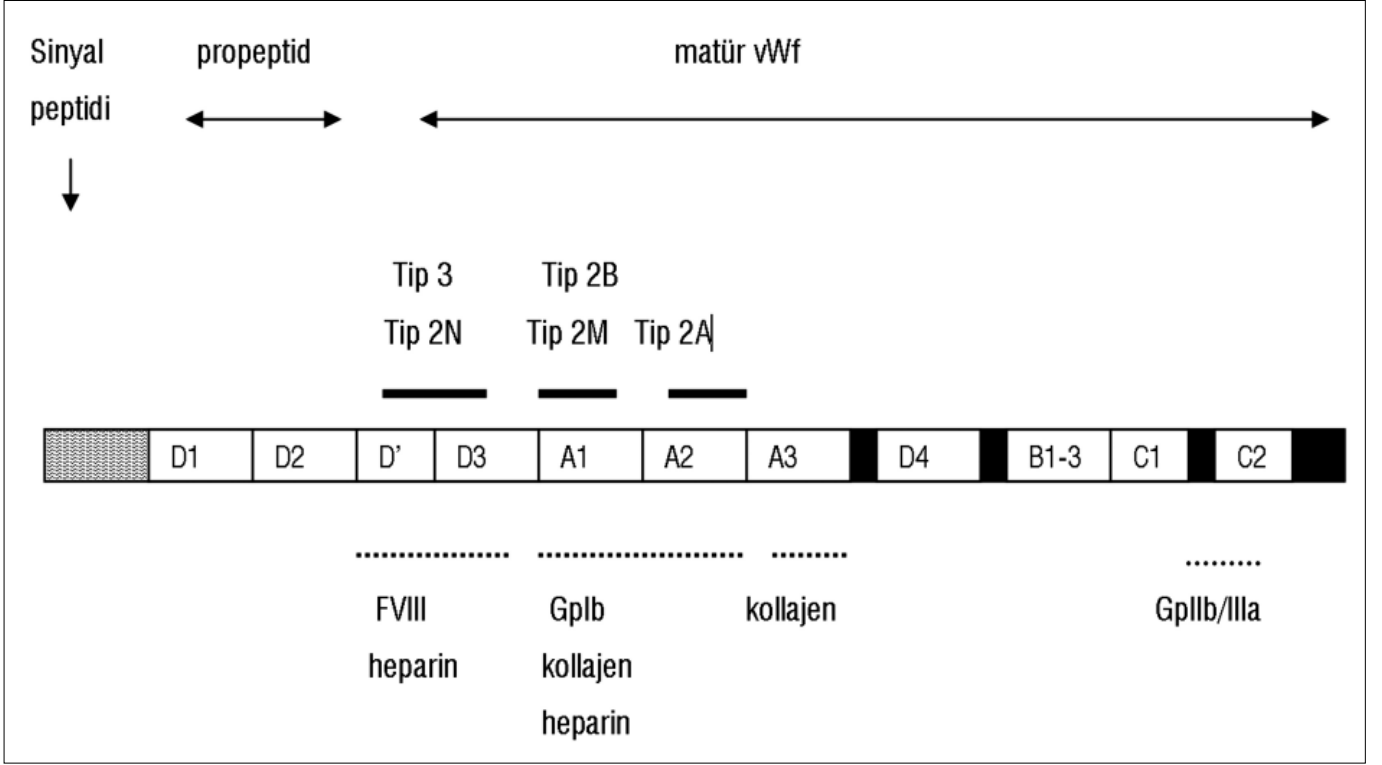
vWh en sık görülen kalıtsal kanama diyatezlerinden biridir. Toplum taraması ile elde edilen insidans rakamları %1 dolayındadır (4,5). Bu şekilde saptanılan olguların ancak %10'unda kanama semptomu bulunmaktadır. Buna karşılık, kanama semptomu ile sağlık kuruluşlarına başvuran hastaların sıklığı 35-100/ milyon arasında olup bazı İskandinav ülkelerinde 200/ milyona kadar çıkar. Hastalığın ağır kanama eğilimi ile karakterize tipinin sıklığı 1-5: milyon olarak hesaplanmaktadır (6).

vWf'nün yapısı ve işlevleri

vWf düz bir polipeptid olarak endotel hücresi ve megakaryositte sentezlenir (7). Molekülün primer yapısı Şekil 1'de görüldüğü gibi birbirini birkaç kez tekrarlayan D, A, B ve C bölgelerden oluşur. Her bölgenin farklı bağlanma fonksiyonları vardır: D' bölgesi FVIII'i, kollajeni ve heparini, A1 bölgesi platelet membranındaki GPIb reseptörünü, kollajeni ve heparini, A3 kollajeni, C1 ise plateletin agregasyon reseptörü olan PGIIbIIIa'yı bağlar. vWf molekülü sentez edildikten sonra sonra hücre içinde bir seri kısaltılma ve glikozilasyon aşamaları geçirdikten sonra önce dimer, daha sonra dimerlerin birleşmesi ile multimerler oluşturur. Endotelde sentezlenen vWf multimerleri endotel altı dokuya ve kana geçer ayrıca

endotel hücresinde gereksinim halinde salgılanmak üzere depolanır. Megakaryositte sentezlenen vWf ise plateletlerin alfa granüllerinde depolanır. vWf dolaşımında molekül ağırlıkları 10.000kD'a kadar çıkabilen farklı büyüklükte multimerler şeklinde bulunur (9). Molekülün multimerik yapısı hemostatik fonksiyonu bakımından çok önemlidir; molekül ağırlığı en yüksek multimerler, hemostatik olarak en etkin olanlardır (9). Yüksek molekül ağırlıklı multimerlerin kaybı veya normal multimerik yapının bozulması hemostatik fonksiyonun da azalmasına veya kaybına yol açar (10). Büyük multimerler dolaşımında özgül proteazlar tarafından parçalanarak ufaltılır. Proteazların kırma yerindeki aminoasit değişiklikleri proteaza duyarlılığı artırabilir ve büyük multimerlerin kolayca parçalanarak dolaşımdan kaybolması ile karakterize tip 2A vWh'ya neden olur (11). Diğer taraftan vWf multimerlerini kıran bir proteazın (ADAMTS-13) edinsel eksikliği dolaşımında en büyük multimerlerin birikmesi ile karakterize trombotik trombositopenik purpuraya neden olur (12).

vWf yaralanan damarın endotel altı dokusundaki kollajene ve plateletlerin GPIb reseptörüne bağlanarak damar duvarına plateletlerin yapışmasını (adezyon) sağlar. Ayrıca, arteriollerde olduğu gibi makaslama gerilimi yüksek olan damarlarda vWf platelet agregasyonu da yaptırır. Damar yaralanmasını izleyen normal hemostatik yanıtta, bir taraftan koagülasyon aktive olup fibrin oluşmaya başlarken, diğer taraftan yara yerinde vWf aracılığı ile platelet adezyon ve agregasyonu olur. vWf'nin bu hemostatik işlevi multimerlerin büyüklüğü ile bağlantılıdır; büyük multimerler hemostatik etkinliği en fazla olanlardır; bunlardaki azalma adezyon ve agregasyonun da az olmasına yol açar ve vWf düzeyi normal olsa bile etkin bir hemostatik yanıt oluşamaz ve yara yerinden kanama durdurulamaz. Bu nedenle vWh da tipik olarak küçük çaplı damarların bulunduğu mukozal yüzeylerden ve deriden uzun süreli kanamalar görülür vWf'nin FVIII bağlama işlevi, multimerik yapıya bağımlı değildir. vWf, FVIII i kendisine bağlayarak onu inaktivastondan korur. Bu şekilde FVIII plazmadaki yarı ömrü 12 saate kadar uzatılmış olur. vWf yoksa FVIII in yarı ömrü 2 saate iner (9,13).



Şekil 1. Von Willebrand faktörünün peptid yapısı, bağlanma bölgeleri ve bu bölgelerdeki genetik mutasyonların yol açtığı von Willebrand hastalığı tipleri .

VWf nin kan düzeyini etkileyen faktörler

vWf nin kan düzeyi, genetik ve çevre faktörlerine bağlı olarak değişir. Gebelik, östrojen, progesteron, glukokortikoid tedavileri, adrenalın veya adrenalın salınımını artıran stres ve ağır egzersiz, hipertiroidi, inflamatuvar hastalıklar, vaskülitler, diyabet, karaciğer ve böbrek hastalıkları vWf düzeyini artırırken, hipotiroidi ve valproik asit tedavisi vWf düzeyini azaltır. Kan grubu O olan bireylerin vWf düzeyi diğer gruplardan yaklaşık %25 daha düşük düzeydedir (14-16).

Klinik belirtiler

VWh, tipik olarak hafif veya orta şiddette deri-mukoza kanamalarıyla karakterizedir. Sık görülen semptomlar, deride kolay ekimoz oluşması, burun kanaması, diş eti kanaması, menoraji, post-partum kanamalar, yüzeysel kesilerden sonra uzun süren kanamalar ve GIS kanamalarıdır. Kanamanın şiddeti vWf'nin düzeyine ve fonksiyon bozukluğu olup olmadığına göre farklılık gösterir. vWf'nün düzeyi çok düşük olan veya fonksiyonlarında ciddi bozukluk olan hastalarda kanama semptomları daha ciddi olup erken çocukluk çağına başlarken, hafif tipler ancak mukozal yüzeylerdeki travmatik girişimlerde (tonsillektomi, diş çekimi, küretaj) veya menarşta kendini belli ederler. vWf düzeyinin < %1, FVIII düzeyinin <%5 olduğu ağır (tip 3) vWh da ise ciddi mukozal kanamalara ek olarak hemofilide olduğu gibi eklem ve kas içi kanamaları da görülür. Bazı hastalarda gastrointestinal sistemde gelişen anjiodisplazi nedeni ile yaşamı tehdit eden ve faktör tedavisi ile durdurulamayan GIS kanamaları görülebilir. vWh nin çocukluk çağındaki en

önemli ve çoğunlukla tek semptomu burun kanamasıdır. Yaş ilerledikçe, vWf düzeyindeki artmanın da etkisiyle burun kanamalarının şiddeti azalır veya tamamen kaybolur. Çocuklarda burun kanaması, kanama eğilimi dışındaki pek çok sebebe de bağlıdır. Alerjik rinitli vWh'lı çocuklarda, polen mevsiminde alevlenen rinitte, nazal konjesyon nedeni ile kanamalar sıklaşır. Kısa süre bası ile durdurulamayan veya tıbbi müdahale gerektiren burun kanamaları patolojik kabul edilmeli ve incelenmelidir (17-19)

Kadınlarda vWh

vWh lı kadın hastaların en önemli sorunu aşırı uterus kanamaları olup %65-80'inde aşırı menstruel kanamalar (menoraji) görülür (20). Menoraji sekonder demir eksikliği ve yaşam kalitesinde bozulma nedenleri ile önemli sorun teşkil eder. Menoraji nedeni ile jinekoloji kliniklerine başvuran hastaların % 10 -20'sinde vWh saptanmaktadır (21). Tip 3 ve tip 2A vWh'da menstruel kanamalar kan transfüzyonu gerektirecek kadar şiddetli olabilir. Menorajinin tespitinde özel bir resimli kart metodu kullanılabilirse de pratikte menstruel kanamasının 8 günden fazla sürmesi ve/ veya pıhtılı olması, bir menstrüasyonda 10 dan fazla ve normalden büyük ped kullanılması gereksiniminin olması ve buna rağmen kanamaların iç çamaşıra bulaşması gibi semptomlara bakılır. Ovulasyon sırasında overde hematoma oluşması ve buradan peritona kan sızıntısı, akut apandisit taklid eden ciddi ve acil bir sorundur. Tanı, öykü fizik muayene ve ultrasonografi ile kolaylıkla konulabilir.



Tablo 1. VWh tiplerinin klinik ve laboratuvar özellikleri

Tip	Genetik geçiş	sıklık (%)	FVIII %	vWf	Rcof	RİPA	Multimerik yapı
Tip1	Otozomal dominant	60- 70	Azalmış	Azalmış	Azalmış	Azalmış/ Normal	Normal
Tip 3	Otozomal resesif	5-25	3-5 U	Ölçülebilir düzeyin altında	Ölçülebilir düzeyin altında	Cevap yok	Görülmez
Tip 2A	Çoğunlukla otozomal dominant.	10-15	Azalmış/Normal	Azalmış /Normal	Çok azalmış	Çok azalmış/Yok	Büyük multimerler eksik
Tip 2B	Otozomal dominant	2	Azalmış// Normal	Çoğunlukla azalmış	Azalmış /Normal	Artmış, düşük	En büyük multimerler eksik
Tip 2M	otozomal dominant	2	Değişken azalma	Değişken azalma	Azalmış	Değişken azalma	Normal /
Tip 2N	Otozomal resesif	2	Azalmış	Normal	Normal	Normal	Normal
Psôdo-vWh	Otozomal dominant	Ender	Azalmış/ Normal	Azalmış/ Normal	Azalmış/ Normal	Artmış	En büyük multimerler eksik

Laboratuvar bulguları:

vWh'nin klasik laboratuvar bulguları şunlardır:

- (1) Kanama zamanında uzama,
- (2) vWf düzeyinde (vWf:Ag) azalma
- (3) vWf ristosetin kofaktör aktivitesinde (RcoF) azalma
- (4) FVIII koagülan aktivitesinde (FVIII) azalma,
- (5) Ristosetin ile platelet agregasyonunda (RİPA) azalma veya artma

Ayrıca, tip 2 vWh'da plazmada ve trombositteki vWf'nün multimer dağılımında ve bant yapısında anormallikler görülür (22,24). Hastalığın laboratuvar bulguları Tablo 1'de özetlenmiştir.

(1) Kanama zamanı: Bu test, duyarlılığının ve özgüllüğünün az olması nedeni ile büyük ölçüde terk edilmiştir. Bunun yerine **PFA-100** (Platelet Function Analyser-100) testi tercih edilmektedir. Bu sistemde, antikoagüle edilmiş kan, arteriollerdeki yüksek makaslama gerilimine benzer şartlarda, kolajen kaplı kapiller tüplerde ADP veya epinefrin varlığında dar bir apertüre doğru ilerletilir. Plateletlerin agregasyonu ile oluşan tıkaç apertürü tıkadığında kapanma zamanını gösteren bir iletici verilir. PFA-100 kapanma zamanı, kanama zamanına göre vWh için daha duyarlı olmakla birlikte, platelet fonksiyon bozukluklarında da uzadığından özgüllüğü düşüktür.

(2) vWf düzeyi: vWf'ye karşı antikor kullanılarak ELISA ve turbidometrik yöntemlerle ölçülür. Otomatik koagülasyon analizörlerinde kullanılan turbidometrik yöntemler, romatoid faktörlere bağlı olarak yanlış sonuç verebilir.

(3) RcoF: Bu test vWf'nin plateletlerin Gplb reseptörüne bağlanma kapasitesini ölçer. vWf'nin platelete bağlanması

nı sağlayan bir antibiyotik olan ristosetin normal plateletlere eklendiğinde aglutinasyon ortaya çıkar. RcoF testinde yıkanmış ve fikse edilmiş normal plateletler üzerine 1.2 mg/ml yoğunlukta ristosetin ve hasta plazma dilüsyonları eklenir, oluşan aglutinasyon lam üzerinde çıplak gözle veya aggregometrede ölçülür. vWf aktivitesi, vWf'nin kollajene bağlanma fonksiyonunu gösteren ELISA yöntemi ile de ölçülebilmektedir (collagen binding activity – CBA). CBA testi, RcoF'e göre daha iyi standardize edilmiştir.

(4) FVIII aktivitesi: vWf düzeyi çok düşük veya FVIII bağlama fonksiyonu bozuk değilse FVIII düzeyinde önemli azalma olmaz.

(5) RİPA: Bu test vWf'nin Gplb'ye bağlanmasının artmış olduğu tip IIB vWh tanısı için gereklidir. Standart platelet agregasyon testinde kullanılan 1.2 mg/ml yoğunluklu ristosetinle agregasyon testi yapıldıktan sonra ristosetin yoğunluğu her seferinde 0.2 mg/ml azaltılarak normalde agregasyon oluşturmayan düşük yoğunlukta agregasyon olup olmadığı aranır. Normal bireyler 0.6 mg/ml ristoseti ile agregasyon göstermezken tip IIB vWh'lı hastalarda bu doz ile agregasyon görülür. Diğer tiplerdeki RİPA yanıtı şöyledir: tip 3'te hiç yok, tip 2A ve 2M'de yok veya çok düşük düzeyde, tip 2N de normal, tip 1 de ise normal veya azalmış.

(6) Multimer Analizi: Bu test SDS agar jel elektroforezi ile büyük vWf multimerlerinin bulunup bulunmadığını ve multimer bantlarında yapısal anormalliklerin olup olmadığını araştırmak için yapılır.

Genetik testler:

Doğum öncesi tanı ve genetik danışma için genetik bozukluğun belirlenmesi amacı ile yapılır. Tip 3 ve ağır kanamalı Tip 2 vWh'da doğum öncesi tanı gereklidir; tip 1 vWh'lı has-

talarda çoğunlukla genetik bozukluk bulunmadığından, genetik inceleme genellikle istenmez.

vWh nın tipleri:

vWh alttaki moleküler bozukluğa göre önce Tip-1 vWh, Tip-2 vWh ve Tip-3 vWh olmak üzere 3 ana tipte sınıflandırılır. Tip 2 vWh nın ise 4 alt tipi vardır (25):

Tip 1 vWh : Normal vWf'nün kısmi eksikliği

Tip 3 vWh : Normal vWf'nün tam eksikliği

Tip 2 vWh: vWf'nün yapısal anormalliklerine bağlı (kalitatif) bozuklukları

Tip 2A: Gplb'ye bağlanma azalmış, büyük multimerler eksik

Tip 2B: Gplb'ye bağlanma artmış, büyük multimerler eksik

Tip2M: Gplb'ye bağlanma azalmış, multimerik yapı normal

Tip 2N: FVIII bağlama azalmış, multimerik yapı normal.

Tip 1 vWh: Tüm olguların % 75-80'ini oluşturan tip 1 vWh otozomal dominant kalıtımla geçer. Yapısal bir bozukluğu olmayan (multimerik yapısı normal) vWf'nin kan düzeyi ortalama % 50 oranında azalmıştır. Rcof ve FVIII düzeylerinde de vWf ile orantılı azalma vardır. Bu tipe neden olan genetik defektler tam olarak aydınlatılamamış olmakla beraber, bilinen mutasyonların bazıları vWf'nin endotel hücresi içinde retansiyonuna neden olmakta, bazıları multimer oluşumunu engellemekte veya molekülün dolaşımdaki yarı ömrünü kısaltmaktadır. Klinik olarak hafif veya orta şiddette kanamalarla kendini gösterir. Hastaların çoğunda DDAVP ye tam yanıt vardır (26,27).

TipIIA vWh: Olguların %15-20'sini oluşturur ve dominant kalıtımla geçer. Mutasyonlar yanlış aminoasit şifreleme (missense) tipinde olup çoğu molekülün proteazla kırılma yerinin bulunduğu A2 bölgesinde yer alır (Şekil 1). ADAMTS13 enziminin kesme yerinde aminoasit değişikliklerine neden olan mutasyonlar enzime aşırı duyarlılık yaratır veya molekülün hücre içinde taşınmasını engeller. Laboratuvar bulgularında tipik olarak büyük molekül ağırlıklı multimerlerde kayıp ve buna bağlı GPIIb ye bağlanma fonksiyonunda azalma görülür. vWf ve FVIII düzeyleri normal veya hafif azalmış, fakat Rcof ve RİPA çok belirgin olarak azalmıştır. Rcof: vWf oranı <0.7'dir. Klinik olarak orta veya ağır şiddette kanamalarla kendini gösterir ve çoğu DDAVP ye yanıt verir, ancak bazı hastalar DDAVP ye yanıt vermediğinden bu ilacı vermeden önce yanıt olup olmadığı belirlenmiş olmalıdır (1,2,11,22).

Tip 2B: tüm Olguların %5 ini oluşturan bu tipte genetik mutasyonlar vWf molekülünün GPIIb ye bağlanma yerinde (A1 bölgesi) öyle bir yapısal değişime yol açar ki vWf dolaşımdaki trombositlere herhangi bir uyarı olmadan kendiliğinden bağlanır ve in vivo trombosit agregatları oluşur. Platelet - büyük multimer kompleksleri fagosite edilip dolaşımdan uzaklaştırıldığı için trombositopeni ve büyük multimerlerde

azalma görülür. Trombositopeni kalıcı veya intermiten olabilir. Kanamanın nedeni büyük multimerlerin kaybı ve trombositopenidir. Laboratuvar bulgularında vWf ve FVIII düzeyleri normal veya hafif azalmış, Rcof belirgin azalmış, fakat RİPA artmıştır. Normal bireylerde agregasyon oluşturmamayan düşük ristosetin yoğunluğunda agregasyon elde edilir. FVIII ve Rcof düzeyi normaldir (21,26). Hastalarda orta - ağır kanama semptomları vardır. Klinik ve laboratuvar olarak buna benzer bir diğer hastalık platelet GPIIb reseptöründeki bir bozukluk nedeniyle normal vWf'ye bağlanmasının arttığı psödo vWh'dir. Hastanın trombositlerinin normal plazma ile karıştırıldığında RİPA'nın düzelmesi (tip IIB ye işaret eder) ikisi arasında ayırım yapılmasını sağlayabilecek basit bir yöntemdir (1,2,11,22).

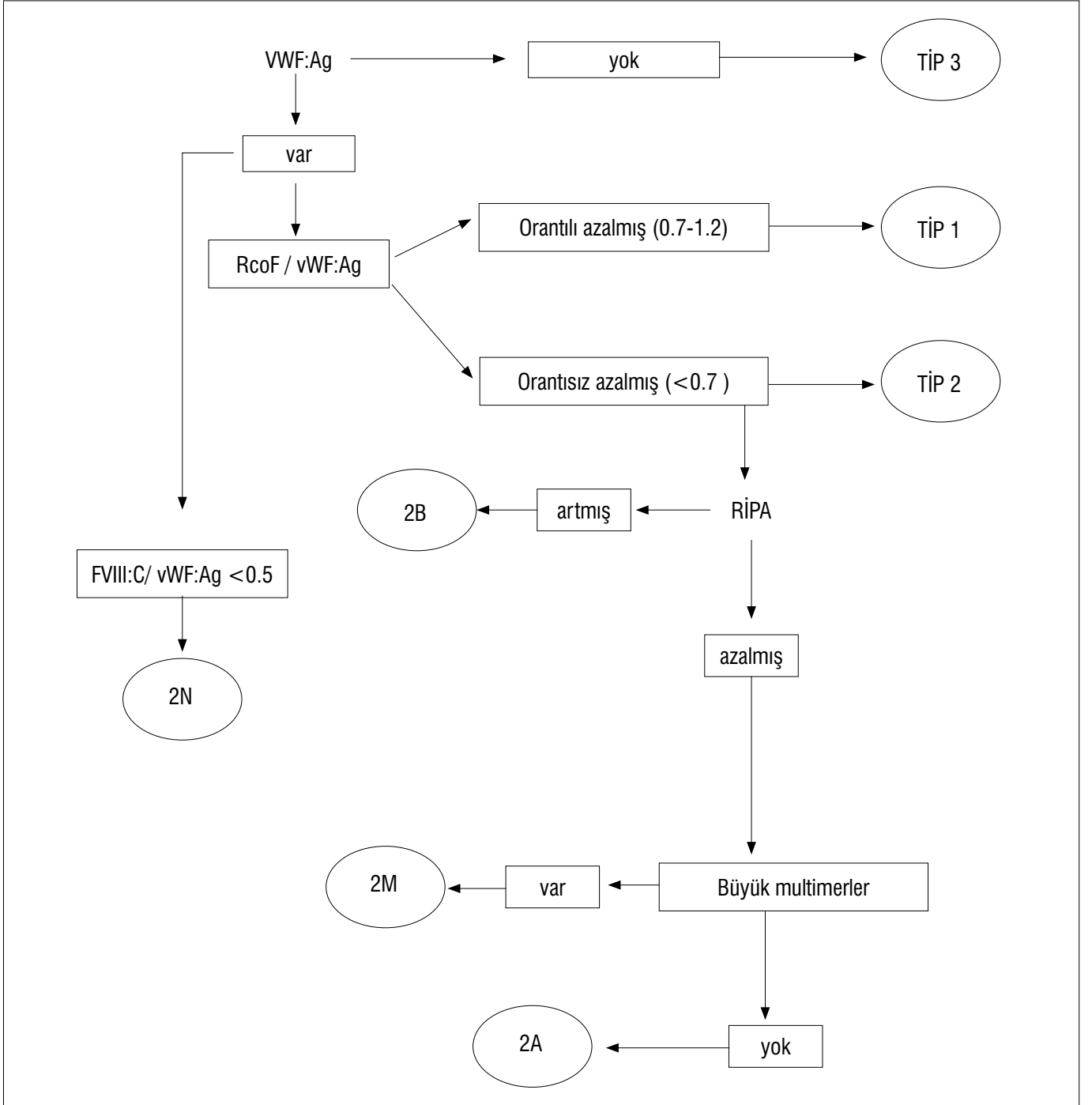
Tip 2M:Çok ender görülen bu tipte, büyük multimerler normal olmasına rağmen vWf'nün platelete veya endotel altı dokuya bağlanması azalmıştır. Multimer analizinde bantlarda migrasyon anomalisi veya çok büyük multimerlerde artış (Vicenza tipi) gösteren alt tipleri de tanımlanmıştır. vWh molekülünün A1 bölgesinin C terminali tarafında missense mutasyonlar, nadir olarak gen delesyonu bildirilmiştir. Klinik ve laboratuvar olarak tip 2A'ya benzer, ancak multimer analizi ile ondan ayırt edilebilir (1,2,11,22).

Tip 2N: vWf'nin FVIII:C e bağlanmasında azalma ile karakterize bu tip otozomal resesif geçer. Bu olgularda vWf'nin FVIII:C bağlanma bölgesi olan D' - D3 bölgesinde missens mutasyonlar saptanır. vWf ve Rcof düzeyleri ile multimer dağılımı normal, FVIII düzeyi ise homozigotlarda hafif veya orta hemofilideki gibi düşüktür (%10-20 arası) (27). FVIII:vWf oranı <0.7'dir. vWf'nin GPIIb'ye bağlanmasında bozukluk olmadığından, mukozal kanamalar yerine hemofilideki gibi yalnız eklem kas içi kanamaları görülür. Aile içinde hem kız hem erkek çocuklarda hemofili tablosu bulunması ile dikkat çeker. Kesin tanı için, hastanın vWf'nün FVIII bağlanmasında azalma oluşunun gösterilmesi gerekir (1,2,11,22,28).

Tip 3 (ağır) vWh

Otozomal resesif geçiş gösteren bu tipin homozigotlarında vWf düzeyi ölçülemeyecek kadar düşük (<1 U/dl), FVIII :C düzeyi % -10'u arasında, kanama zamanı >20'dir. Klinik olarak şiddetli mukozal kanamalar yanında hemofiliye benzer kas iskelet kanamaları da görülür. Heterozigotlarda vWf düzeyi normal veya normalin alt sınırında olup genellikle asemptomatikler, ender olarak hafif şiddette kanama semptomu gösterirler. Semptomlu tip 3 vWh taşıyıcılarının tip 1 vWh'den ayırıldıkları ancak aile taraması ile yapılabilir. Tip 3 vWh olgularının çok azında total veya parsiyel gen delesyonları gösterilmiştir. Bunun dışında vWf mRNA ekspresyonuna engel olan veya protein sentezini erken sonlandıran baz eklenmeleri, yapışma yeri ve kalıp kayması mutasyonla-





Şekil 2. VWh tanısı için algoritim.

rı tanımlanmıştır. Nadiren missens mutasyonlar için homozigot veya birleşik heterozigot olabilirler (1,2,29).

Tanı testlerinin seçimi

vWh tanısı için en az vWf, Rcof ve FVIII testlerinin üçünün birlikte yapılması gerekir, kesin tanı için bu testlere ek olarak kanama zamanı veya PFA-100 ile RİPA testlerinin de eklenmesi gerekir. Multimer analizi ve FVIII bağlama testleri ancak koagulasyonda uzmanlaşmış laboratuarlarda yapılmaktadır. Hastalığın farklı tiplerinin ayırt ettirici klinik ve labora-

tuar özellikleri Tablo 1'de, ayırıcı tanıda yararlanılabilecek bir algoritim Şekil 2'de görülmektedir.

Tip 1 vWh'da tanı

Aile bireylerinde ve kendisinde belirgin kanama semptomları olan, vWf, Rcof ve FVIII düzeyleri normalden belirgin olarak düşük ve kanama zamanı uzun olan, otozomal dominant geçişli klasik tip 1 vWh'da tanı kolaydır. Fakat, hafif tip 1 vWh olgularında vWF düzeyinin normalin alt sınırına yakın hatta normal sınırlarda bulunması ve vWf'nin kan düzeyinin

Tablo 2. VWh da önerilen faktör dozları ve hedeflenen FVIII:C düzeyleri.

Kanama tipi	Doz (iü / kg)	İnfüzyon sayısı	İstenen düzey
Major girişim	40-60	Günde bir kez	İyileşme tamamlanıncaya kadar > 50 iü / dL
Minor girişim	30-60	Günde bir kez veya gūnaşırın	İyileşme tamamlanıncaya kadar > 30 iü / dL
Diş çekimi	20-30	Tek doz	>30 iü/dL en az 12 saat süreyle
Spontan kanama	20-30	Tek doz	> 30 iü/dL

çeşitli fizyolojik ve patolojik faktörlerle değişmesi sebebiyle tanı koymak güç olabilir (31). Bu güçlüğü aşmak için aşığıdaki noktalara dikkat edilmesi gerekir:

- vWF ve FVIII:C düzeylerinin normal değerleri, O kan grubu ve O dıőı kan gruplarına göre ayrı belirlenmiş olmalı,
- Hastalar test için geldiklerinde aktif enfeksiyonlu olmamalı veya ağır egzersiz yapmamıő olmalı,
- VWF düzeyi menstruel siklusun günlerine göre değişiklik gösterdiğinden siklusun 5-7. günleri arasında test yapılmalı
- Şüphede kalındığında testler en az 6 hafta ara ile birkaç kez tekrarlanmalı

Kesin tanı için Őu 3 kriterin karőılanması gerekir: (1) mukokütanöz kanamaların olması, (2) vWf düzeylerinin düşük olması ve (3) ailede kesin vWh tanısı almıő en az bir birey bulunması. Ailede kesin vWh tanısı almıő birey yoksa, en az iki kanama semptomunun olması ve buna ek olarak en az 2 ayrı zamanda ölçülmüő vWf düzeyinin düşük bulunması gerekir. Kendisi asemptomatik fakat vWf düzeyi düşük olan ve ailesinde vWh bulunan bireylerle, kanama semptomu olan ve vWf düzeyi düşük bulunan fakat ailesinde vWh'lı birey olmayanlar Őüpheli vWh olarak değerlendirilmelidir(31). Hafif tip 1 vWh tanısı alan bazı bireylerdeki vWh düşüklüğü aslında vWh mutasyonuna bağlı olmayabilir ve bu bireylerin vWh olarak tanımlanması, ruhsal, tıbbi etik ve hukuksal sorunlar yaratabilir; ancak düşük vWf düzeyi, vWh mutasyonuna bağlı olsun olmasın, kanama için bir risk faktörüdür. Aksine bir başka durum ise ciddi kanamaları olduğu halde testlerinde hafif bozukluk bulunan bireylerdir. Böyle hastalarda kanamanın Őiddetini artıran başka bir hemostaz bozukluğu (örneğin FXI eksikliği veya trombosit salgı defekti) vWh ya eşlik ediyor olabilir.

Tedavi

vWh nin tedavisinde lokal hemostatikler, antifibrinolitikler, vWf düzeyini artıran ilaçlar, hormonal tedaviler ve yerine koyma tedavileri hastalığın tipine, kanamanın yerine ve Őiddetine göre değişmek üzere tekli veya çeşitli kombinasyonlarda kullanılır (32-36). Eksik faktörün yerine konulması

dışındaki tedavi araçlarının bilinçli tercihi tedavi maliyetini önemli ölçüde düşürür.

1-Lokal hemostaz: VWH'da kanamalar yüzeysel damarlardan olduğu için kanama yerine sıkıca bası uygulanması kanamanın durdurulmasında önemli katkı sağlar. Dıőtan bası ile birlikte soğuk kompres uygulanması ve ağızda buz/buzlu Őekerleme tutulması gibi pratik çarelere başvurulabilir. Bası ile durdurulamayan burun kanamalarında vazelinle yağlanmış ve neoisinefrin ve/veya transaminle ıslatılmıő spongostan **poőet çay**, gazlı bez veya cerrahik gibi hazır hemostatik tamponlar kullanılır Tampon koymadan önce

3. Antifibrinolitikler: Yeni oluőmakta olan pıhtıda, fibrin polimerleri üzerindeki plazmine ait yapışma yerinde plazminle kompetisyon yapan bu ilaçlar pıhtının plazmin tarafından eritilmesine engel olur. Antifibrinolitikler, oluşumunu tamamlamıő pıhtıya etkisi yoktur ve kanamalı hastada başvuruda saptanılan zayıf pıhtının uzaklaőtırılmasından sonra lokal uygulanması gerekir. Türkiyede antifibrinolitik ilaç olatak traneksemik asit (transamin) vardır; 250 ve 500 mg ampulleri ve kapsülleri bulunan transamin IV, per oral ve lokal olarak kullanılabilir. Bir defalık dozu IV yoldan 10 mg/kg, oral yoldan 20-25 mg/kg olup, günde 3 kez tekrarlanabilir. Transaminin en etkin olduğu kanama tipi ağız içi, nazofarenks, uterus ve GIS kanamalarıdır. Oral kanamalarda ½ sulandırılmıő %5 ampul ile 5 dakika gargara yapılır ve sistemik etkisinden yararlanılmak amacıyla yutulur. Diş çekiminde 6 saat öncesinden oral olarak baőlanan, bu yapılamamıősa çekimden hemen önce 10 mg/kg dozunda IV yoldan verilen transamine yara iyileşmesi tamamlanıncaya kadar hem lokal hem oral olarak 5-6 gün devam edilir. **Menstruel kanamalarda** 1.gün tek dozda 4 gr veya 4 gün süresince 25 mg/kg dan 3 doz (toplam günlük doz 75 mg/kg) verilir. Gebelikte veya doğum eylemi sırasında transamin kullanılmamalıdır. VWh'li lohusalarda transamin doğumu izleyen 3. günden sonra baőlanabilir (31,36). Transamin ve diğer antifibrinolitikler üriner sistem ve santral sinir sistemi kanamalarında kontraindikedir.

4- Östrojen:VWF'nin plazma düzeyini artıran bu hormon vWh da iki Şekilde kullanılabilir: Birincisi ve en yaygın olanı **oral kontraseptif** Şeklinde progesteronla birlikte aşırı menstruel kanamaları kontrol etmek amacı ile yapılan östrojen



tedavisidir. Antifibrinolitiklerle birlikte kullanıldığında hastaların % 80-90'ında kan kaybını önemli ölçüde azaltmaktadır (31). İkincisi ise konjuge östrojen olup, diğer yöntemlerle kontrol edilemeyen akut uterus kanamalarında 40 ug/lık tek doz olarak IV yoldan verilir. Kanama devam ediyorsa, aynı doz 8 saat aralıklarla e 2-3 kez daha tekrarlanabilir.

5- LHRH Analogları: Yaşamı tehdit eden uterus kanamaları olan ve faktör veya plazma ile tedavi olanağı bulunmayan ağır olgularda LHRH analogları ile menstruel siskluslar durdurulabilir.

6- Yerine koyma tedavisi: Tip 1 ve bazı tip 2 VWh olguları çoğunlukla DDAVP ve diğer yardımcı ilaçlarla tedavi edilebilirse de tip 3 vWh ve DDAVP ye yanıtız tip 2 vWh'da ağır kanamalarda yüksek mol ağırlıklı multimer içeren FVIII/vWf konsantreleri, kriyopresipitat veya taze donmuş plazma ile yerine koyma tedavisi yapılmalıdır. **Kriyopresipitat** yüksek mol ağırlıklı multimerler yönünden zengin olup yaklaşık 80-100'ü FVIII:C ve RcoF içermektedir ancak enfeksiyon bulaştırma riski nedeniyle, vWf konsantresi verme olanağı bulunmadığında kullanılmalıdır. Her 12-24 saatte bir vücut ağırlığının her 10 kg ı için 1-2 torba kriyopresipitat verilerek FVIII:C düzeyi normale getirilebilir ve kanamalar kontrol edilebilir. **Faktör konsantrelerinin** vWh'daki hemostaz bozuklarını düzeltici etkileri multimer dağılımlarına göre değişir. Monoklonal antikörlerle saflaştırılmış veya rekombinan FVIII:C konsantrelerinde vWF bulunmadığından, tip 3 ve tip 2 N VWh'de yarı ömürleri çok kısa olduğundan (1 saatten az) kullanılmamalıdır. VWh'da tercih edilecek faktör konsantreleri yüksek mol ağırlıklı multimer içerikleri yönünden plazmaya en yakın olan preparatlardır. Haemate-P multimer dağılımı yönünden plazmaya en yakın konsantredir; içinde 500'ü FVIII:C ve 1000'ü Rcof aktivitesi vardır ve bu özellikleri nedeni ile en yaygın kullanılan yerine koyma aracıdır. Orta saflıktaki diğer FVIII / vWf preparatlarını kullanırken multimer dağılımları ve Rcof aktiviteleri yanında etkinlik değerlendiren klinik çalışma sonuçları da dikkate alınmalıdır. Saf vWF konsantresi VHP-VWF-LFB de ise FVIII:C bulunmaz (<10 iü). Bu ürün plazma vWf düzeyini hemen yükseltip kanama zamanını kısaltmasına rağmen FVIII:C düzeyindeki artış 12-24 saat kadar gecikmektedir. Bu nedenle acil tedavide kullanılacaksa beraberinde 12-24 saat süreyle etkili olacak kadar FVIII:C konsantresi de vermek gerekir. VWh'da FVIII:C'in yarı ömrü hemofili A dan daha uzun olduğundan (24 saate karşı 12 st) 12 saat yerine 24 saatte bir infüzyon yapılması yeterlidir (Tablo 2). RcoF etkinin yarı ömrü ise 6-8 saat kadardır. Çocuklarda verilen faktörün in vivo geri kazanımı (recovery) daha az olduğundan dozları %25 kadar daha yüksek tutmak gerekir.

Platelet tansfüzyonu: yeterli dozda F 8 / vWF yerine koyma tedavisine rağmen kanamaları kontrol edilemeyen tip 3

vWh ve platelet vWf eksik ağır tip 1 vWh olgularında platelet konsantresi verilir.

Gebelik ve doğumda tedavi:

VWh da düşük riski yüksektir. Tip 1 ve tip 2 vWh'da gebeliğin 10. ayından sonra vWF düzeyi spontan olarak artmaya başlayıp 3. trimesterde en yüksek düzeyine ulaştığından doğum sırasında profilaktik vWF verilmesine genellikle gerek olmaz. Doğumu izleyen 2-3. günlerde vWf ve FVIII düzeyleri tekrar azalarak 7 günde bazal değere iner ve geç dönem uterus kanamaları başlar. Bu geç kanamalar için DDAVP ve transamin kullanılabilir. Bu fizyolojik artışın olmadığı tip 3 vWh ile molekülün defektif olduğu ağır kanamalı tip 2 vWh olgularında doğum öncesinden başlanarak post partum 7-10 gün süre ile FVIII/vWF konsantresi vermek gerekir. Doğumda tedavi gereksinimini gösteren için en iyi ölçüt FVIII:C düzeyidir. FVIII:C düzeyi > 50 iü/dL ise kanama riski çok düşüktür ve tedaviye gerek yoktur. Buna karşılık düzey <20 iü / dL ise kanama riski yüksektir. Bu nedenle doğumdan 1-2 gün öncesinden başlanarak her gün FVIII:C ölçülür, düzey düşükse doğum eyleminin sonuna doğru epizyo için 40-60 ü / kg dozda FVIII/ vWf konsantresi verilir ve doğumdan sonraki 1-7 gün boyunca günde bir kez veya günaşırı 20-40 ü/kg dozunda bu tedaviye devam edilir.

Edinsel vWH:

Edinsel vWh (edinsel von Willebrand sendromu-EvWS), hipotiroidi, otoimmün hastalıklar, solid tümörler, lenfoproliferatif ve myeloproliferatif hastalıklar, konjenital kalp hastalıkları ve enfeksiyonlar gibi birçok hastalık seyriinde veya öncesinde gelişebildiği gibi altta yatan bir hastalık olmaksızın da ortaya çıkabilir. EvWS'nin tipi, klinik seyri ve kanama semptomlarının şiddeti altta yatan hastalığa göre farklılık gösterir. Hipotiroidideki EvWS, sentez azalmasına bağlı olup DDAVP'ye iyi yanıt verir ve hipotiroidi tedavisi ile düzelir. Wilms tümöründeki EvWS nin nedeni ise vWf'nin tümör hücresindeki hyaluronik asite bağlanmasıdır, antikor yoktur, tip 1 ve tip 3 vWh belirtileri verir. Otoimmün hastalıklara ikincil EvWS'de, vWf aktivitesini inhibe eden antikor vardır; tip 1, tip 2 veya tip 3 şeklinde olabilir. VWF'nün ömrü çok kısalmış olduğundan dışardan verilen vWf/FVIII konsantresine yanıt iyi değildir. Tedavide immünosupresif ilaçlar, IVIG ve plazmaferez yöntemleri kullanılır. Lenfoproliferatif ve myeloproliferatif malignitelere EvWS'nin nedeni de çoğunlukla antikor gelişmesidir ve daha çok tip 2 vWh belirtisi vardır. EvWS antikor göstermek çoğunlukla mümkün olmaz ancak vWf nin propeptidi (vWf:Ag II) tipik olarak artmıştır (37).

KAYNAKLAR

1. Rick ME: von Willebrand disease . Hematology 2003, American Society of Hematology Education Program Book. p:567-572.
2. Gill JC: Diagnosis and treatment of von Willebrand disease. Hematol Oncol Clin North Amer.2004,18:1277.
3. RomaniT, Mourik JA: Biosynthesis, processing and secretion of von Willebrand factor: biological implications. Best Practice and Research - Clinical Haematology.2001; 14:240.
4. RodeghieroF, Castaman G, Dini E. Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand's disease. Blood 1987; 69:454.
5. Gürsel T, Bumin Ç, Ç Özaltın S: von Willebrand hastalığının prevalansı. Doğa-Turk J Med Sci,1992;16:324.
6. Scheibel E: von Willebrand disease in Denmark: Demography and treatment . Haemophilia,1999, 5:Suppl 2:71.
7. Jaffe EA, Hoyer LW, Nachman RL. Synthesis of von Willebrand factor by cultured human endothelial cells. Proc Natl Acad Sci USA. 1974; 71:1901.
8. Wagner DD, Marder VJ, Biosynthesis of von Willebrand factor by human endothelial cells: Processing steps and their intracellular localisation. J Cell Biol 1984; 99:2123,
9. Ruggieri ZM, Ware J. The structure and function of von Willebrand factor. Thromb Haemost.1987; 67:594.
10. Hoyer L ,Rizza CR ,Tuddenham EG. von Willebrand factor multimer patters in von Willebrand's disease. Br J Haematol 1983;55:493.
11. Ginsburg D. The molecular biology of von Willebrand disease. Haemophilia 1999,5(suppl 2):19.
12. Levy GG, Nichols WC,Lian EC : Mutations in a member of the ADAMST gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. Nature, 2001;413:488.
13. Ruggeri ZM: Structure of von Willebrand factor and its function in platelet adhesion and thrombus formation. Best Practice and Research - Clinical Haematology,2001; 14:257.
14. Mannucci, PM, Ruggeir ZM, Pareti FI. et al. 1-Deamino-8-D-arginine vasopressin: Anew pharmacological approach to the management of hemophilia and von Willebrand's disease Lancet. 1977;1:869.
15. Soylemezoglu O, Sultan N, Gursel T, et al.Circulating adhesion molecules ICAM-1, E-selectin, and von Willebrand factor in Henoch-Schonlein purpura. Arch Dis Child. 1996;75:507.
16. Hill JC, Endres-Brooks J, Buauer HJ, et al. The effect of ABO blood group on the diagnosis of von Willebrand disease.Blood 1987; 69:1691.
17. Italian Working Group.Spectrum of von Willebrand disease Br.J.Haematol 1977;35:101.
18. Bloom A:The von Willebrand's syndrome. Seminars in Haematology 1980;17:215.
19. Sadler JE, Mannucci PM, Berntorp E. Et al. Impact, diagnosis and treatment of von Willebrand disease. Thromb Haemost 2000; 84:160.
20. Lee CA. Women and von Willebrands disease. Haemophilia 1999;5(Suppl 2):38.
21. Kadir R, Economides DL,Sabin CA, Lee CA: Frequency of inherited bleeding disorders in women with menorrhagia. Lancet 1998;351:485.
22. Federicci AB and Mannucci PM. Diagnosis and management of von Willebrand's disease.Haemophilia 1999; 5 (supl 2): 281.
23. Giangrande PLF: Pregnancy in women with inherited bleeding disorders. World Federation of Hemophilia, No:29, Feb 2003.
24. Ingerslev J, Gursel T. Diagnosis of von Willebrand's disease 1999;5(suppl 2):50.
25. Sadler JE. A revised classification of von Willebrand disease. Thromb Haemost. 1994;71:520.
26. Rodeghiero F, and Castaman G: Congenital von Willebrand's disease type-1: Definition, phenotypes, clinical and laboratory assesment. Best Practice and Research - Clinical Haematology.2001;321:335.
27. Miller CH, Graham JB, Goldin LR et al. Genetics of classical von Willebrand disease. 1. Phenotypic variation within families. Blood 1979; 54:117
28. Meyer D, Fressinaud E, Hilbert L et al: Type 2 von Willebrand's disease causing defective von Willebrand' factor-dependent platelet function . Best Practice and Research - Clinical Haematology.2001; 14:349.
29. Eikenboom JCJ: congenital in von Willebrand's disease type III: clinical manifwstations, pathophysiology and molecular biology. Best Practice and Research - Clinical Haematology.2001;14:365.
30. Meyer D, Fresinaud E, Gaucher C, et al. Gene defects in 150 unrelated French cases with type 2. From the patient to the gene. Thromb Haemost 1997;78:451.
31. Sadler JEJE,Rodeghiero F: Provisional criteria for the diagnosis of von Willebrand's disease type 1. J Thromb Haemost 2005; 3:755.
32. Tengborn L: von Willebrand's disease in Sweden:demograpy and treatment. Haemophilia 1999; (supl 2):73.
33. Protocols for the treatment of hemophilia and von Willebnards disease. Hemophilea of Georgia. Haemophilia.6(supl1):84.
34. Mannucci PM:Treatment of von Willebrand's disease.New Eng J Med 2004;351:683
35. Battle J, Noya MS, Giangrande P and Lopez-fernandez MF: Advances in the therapy of von Willebrand disease..Haemophilia 8:301-307,2002.
36. Onundarson PT: Treatment of menorrhagia von Willebrand's disease. Haemophilia,1999;5:76.
37. Michiels JJ, Budde U, Planken M et al. Acquired von Willebrand syndromes: clinical features, aetiology, pathophysiology, classification and management. Best Practice and Research - Clinical Haematology.2001;14:401.

